

原著

Basal-Bolus療法へのDulaglutideの追加による
血糖日内変動の改善とインスリン治療のStep-down促進効果

村上 尚嗣 和田あゆみ 小松真貴子 井上 広基
岩崎 優 近藤 剛史 金崎 淑子 新谷 保実

徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

要 旨

Basal-Bolus療法（BBT）へのDulaglutideの追加効果を検討した。対象はBBT継続中または新規導入後で、血糖コントロール不良の2型糖尿病患者26例である。年齢は 66 ± 14 （mean \pm SD）歳、男17人/女9人、BMI $26.8 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ 、HbA1c $11.1 \pm 2.1\%$ で、CPI 1.15 ± 0.80 、尿中CPR $58.0 \pm 40.6 \mu\text{g/日}$ と内因性インスリン分泌能は保持されていた。Dulaglutide併用直後から毎食前・眠前血糖は全て改善傾向を示し、平均血糖値は（前） $181 \pm 41 \rightarrow$ （1日） $148 \pm 23 \rightarrow$ （3日） $150 \pm 26 \text{ mg/dl}$ と低下した。総インスリン用量は（前） $32 \pm 22 \rightarrow$ （3日） $16 \pm 21 \text{ U/日}$ と減少した。10例（38%）はインスリン離脱し、11例はBOT療法・等にstep-downできた。また、退院後もHbA1c $11.4 \pm 2.0 \rightarrow$ （1月） $8.4 \pm 1.2 \rightarrow$ （3月） $7.1 \pm 1.2\%$ と血糖改善が維持された（ $n=15$ ）。症例選択と併用のタイミングを慎重に見極める必要はあるが、BBT療法へのDulaglutideの併用は早期の血糖改善やBBT療法からのstep-downのために有力な選択肢である。

キーワード：Basal-Bolus療法, Dulaglutide, 2型糖尿病

はじめに

血糖コントロール不良の2型糖尿病患者では、内因性インスリン分泌がある程度保持されていても強化インスリン療法（basal-bolus therapy：BBT）の導入を要することが稀でない。特に肥満やメタボリックシンドロームを合併する場合には、インスリン抵抗性のためインスリン用量が増加し、かえって体重増加を招き悪循環に陥ることもある。

Glugacon-like peptide-1（GLP-1）は30アミノ酸残基からなるペプチドで、主に回腸L細胞から分泌され、血糖依存的にインスリン分泌を促進するインクレチンホルモンの一つである。GLP-1のアナログ製剤であるGLP-1受容体作動薬は血糖降下薬として開発され、最近ではすでに週1回製剤も臨床利用されている¹⁾。GLP-1はインスリン分泌促進以外にもグルカゴン分泌抑制、胃排泄能の遅延、中枢性食欲抑制などの多様な作用を有するため、インスリン治療へのGLP-1受容体作動薬の併用は、血糖変動幅の縮小や体重増加の

抑制効果が期待でき、特にWeekly製剤は注射回数の負担増にならない。我々は、BBTを行っている2型糖尿病患者におけるDulaglutide追加・併用の有用性について後方視的に検討した。

対象と方法

対象は血糖コントロール目的に当科に入院した2型糖尿病患者のうち、入院前よりBBT継続中または新規導入後にDulaglutide併用を開始し、前後の血糖変動を連日評価できた患者26例である。Dulaglutide 0.75 mg/週 を開始し、Dulaglutide導入の2日前から7日後までの血糖日内変動（毎食前+眠前）、4検の平均血糖値、インスリン用量の推移を経時的に評価した。退院後の追跡が可能であった15例については、体重、血糖、HbA1c、インスリン用量などについて追跡調査した。また、入院時から退院後までの糖尿病薬物治療内容の変化について併せ検討した。

結果は平均 \pm 標準偏差で示し、統計学的有意差は

Wilcoxonの順位和検定により検討した。

結 果

患者背景を表1に示す。男性17人/女性9人（男性65%），年齢 66 ± 14 歳，BMI $26.8 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ で，やや肥満傾向の患者が多かった。1例はLiraglutideからの変更で，5例は導入時にSGLT-2阻害薬を併用していた。空腹時血清CPR $2.1 \pm 1.3 \text{ ng/dl}$ ，CPI（C-peptide index） 1.15 ± 0.80 ，尿中CPR $58.0 \pm 40.6 \mu\text{g/日}$ と内因性インスリン分泌能はある程度保持されていた。eGFR $68.5 \pm 35.2 \text{ ml/min/1.73m}^2$ で，腎症病期は1期

9例，2期10例，3期6例，4期1例であった。

Dulaglutide導入の2日前から7日後の平均血糖値（4検）は併用直後から低下し始め，（前） $181 \pm 41 \rightarrow$ （1日） 148 ± 23 （ $P < 0.01$ ） \rightarrow （3日） 150 ± 26 （ $P < 0.01$ ） \rightarrow （5日） 157 ± 19 （ $n = 17$ ； $P < 0.05$ ） mg/dl と改善した（図1）。一方，総インスリン用量は（前） $32 \pm 22 \rightarrow$ （1日） 25 ± 21 （ $P < 0.01$ ） \rightarrow （3日） 12 ± 12 （ $n = 25$ ； $P < 0.01$ ） \rightarrow （5日） 10 ± 8 （ $n = 17$ ； $P < 0.01$ ）単位/日と急速に減少した（図2）。

各時間帯（毎食前＋眠前）別の比較では，Dulaglutide併用後に血糖値は全時間帯で低下しており，特に昼食前・眠前血糖の低下が顕著であった（ P

表1 患者背景と入院時検査所見

項 目	Mean \pm SD	(N)	(Min~Max)
年 齢 (歳)	65.5 ± 14.3	(26)	(25~87)
罹病期間 (年)	12.4 ± 9.9	(25)	(0~37)
BMI (kg/m^2)	26.8 ± 4.4	(26)	(19.8~41.4)
HbA1c (%)	11.1 ± 2.1	(26)	(7.4~16.4)
AST (U/L)	32 ± 23	(25)	(9~100)
LDL-C (mg/dl)	120 ± 33	(25)	(46~209)
TG (mg/dl)	152 ± 71	(25)	(56~334)
s-Cr (mg/dl)	1.02 ± 0.50	(26)	(0.48~2.64)
eGFR (ml/min/1.73m^2)	68.5 ± 35.2	(26)	(20~161)
空腹時血清CPR	2.10 ± 1.26	(25)	(0.13~4.91)
尿中CPR排泄量 ($\mu\text{g/日}$)	58.0 ± 40.6	(24)	(12.7~190)
腎 症	1期：9人，2期：10人，3期：6人，4期：1人		
網膜症	NDR：13人，SDR：6人，PPDR：4人，PDR：2人		

（NDR：網膜症なし，SDR：単純網膜症，PPDR：前増殖網膜症，PDR：増殖網膜症）

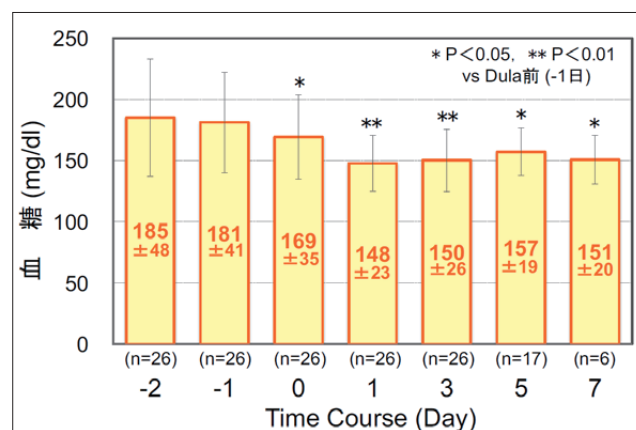


図1 Dulaglutide併用前後の平均血糖値（毎食前・眠前の4検）の推移
併用開始直後より有意な平均血糖値の低下が認められる。

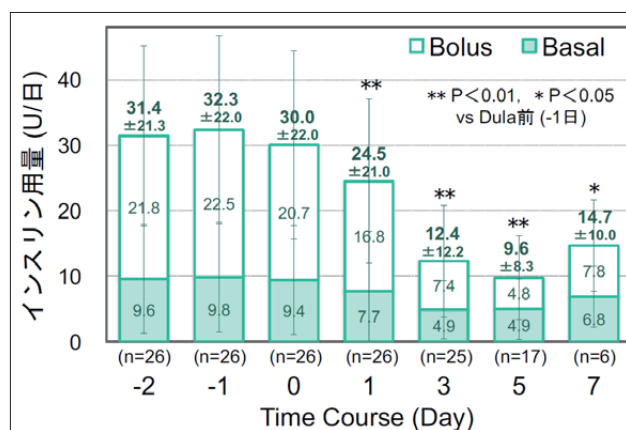


図2 Dulaglutide併用前後のインスリン用量の推移
併用直後にインスリン用量は24%減少し，3日目には併用前の38%まで著減した。

<0.01) (図3, 図4). インスリン成分別の比較では, 超速効型インスリンは(前) $23 \pm 14 \rightarrow$ (1日) 17 ± 13 単位/日, 持効型インスリンは(前) $10 \pm 8 \rightarrow$ (1日) 8 ± 9 単位/日と, 血糖改善を維持したまま Bolus 25%, Basal 21%の減量に繋がった(図3).

退院後の経時評価ができた15例の血糖コントロール, 体重, インスリン用量の推移を図5に示す. 大

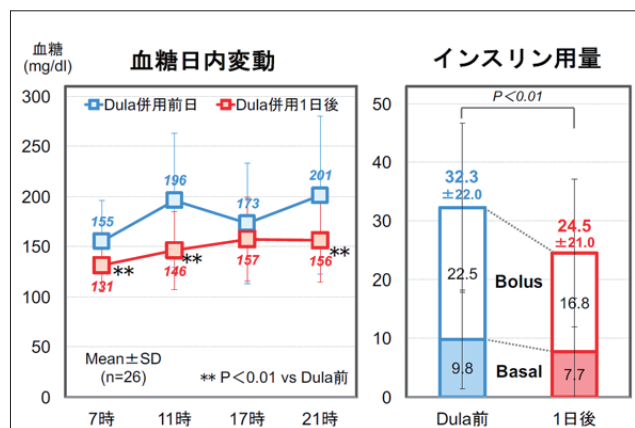


図3 Dulaglutideの併用前後での血糖日内変動とインスリン用量の変化

Dulaglutide開始前日(青)と併用2日目(赤)の血糖日内変動(左図)と平均インスリン用量(右図)の比較を示す. 朝食前・昼食前・眠前血糖は有意に低下し, 特に昼食前・眠前の降下幅が大きかった. インスリン用量では超速効型インスリンが25%, 持効型インスリンが21%減少した.

半の症例で退院後の3~6ヶ月間において, 血糖値, HbA1c, 体重, インスリン用量の低下を認めた. インスリン離脱例と継続例の比較ではインスリン離脱例での改善が目立った.

Dulaglutide併用前後でのその他の糖尿病薬物治療の変化を検討した(図6). 入院前からのBBTは7例(27%)でスルホニル尿素(SU)薬は3例

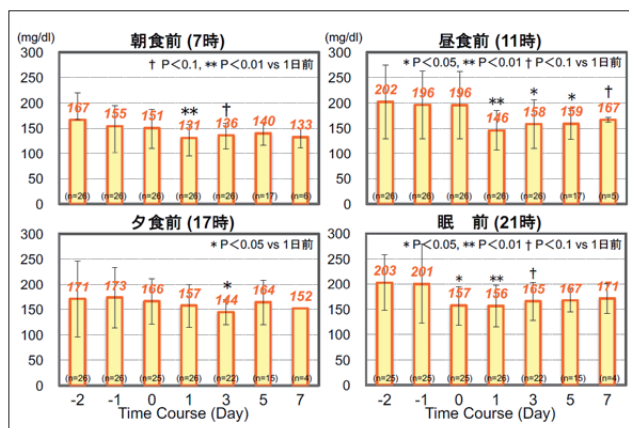


図4 Dulaglutide併用前後における各時間帯(毎食前+眠前)の血糖値の推移

全時間帯で改善傾向を示したが, 併用直後より特に昼食前(11時)・眠前(21時)での改善が明らかであった.

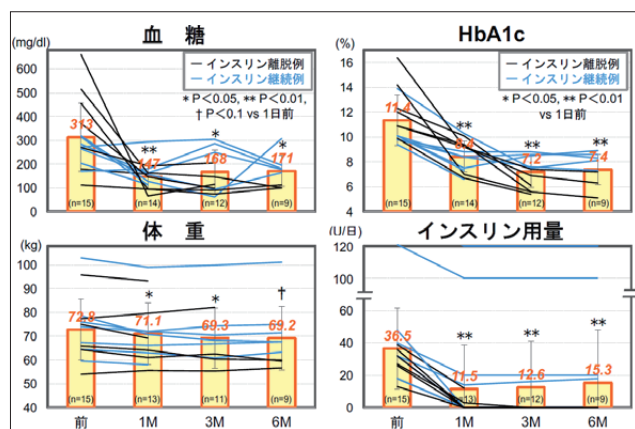


図5 退院後の血糖・HbA1c・体重・インスリン用量の経過

全例で改善効果が見られたが, インスリン離脱に至った症例(黒)はインスリン継続を要した症例(青)よりも改善傾向が顕著であった.

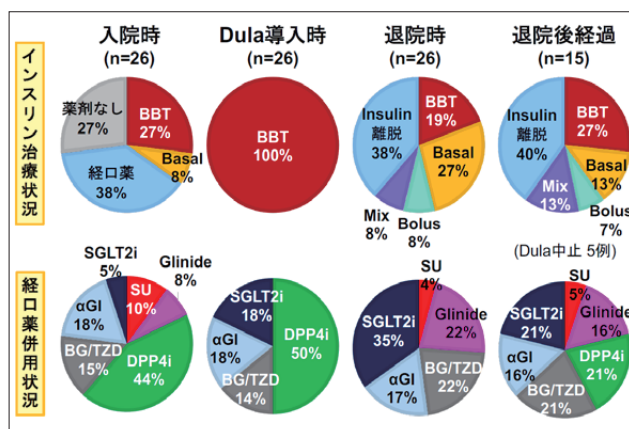


図6 Dulaglutideの追加併用に伴う糖尿病薬物治療内容の変化
インスリン治療の状況(上段)と経口血糖降下薬の併用状況(下段)を示す. 入院前からのBBTは27%で, 全例BBT移行後, 退院時には62%でインスリン治療の離脱またはstep-downが可能であった. SGLT2阻害薬の併用は入院時5%から退院時には35%に増加していた.

(10%)に使用されていた。Dulaglutide導入時には新規導入含め全例BBTだが、この時点で併用薬にSU薬はなく、SGLT-2阻害薬が5例(18%)に増えていた。退院時には21例(81%)がBBTからBOTなどにstep-downできており、10例(38%)はインスリン治療を離脱していた。このstep-downの過程でBolusインスリンからグリニドへの切替えやSGLT-2阻害薬の追加が行われていた。

考 察

肥満合併2型糖尿病患者におけるインスリン治療では、食事・運動療法が遵守できずに体重・インスリン用量が急速に増加してしまうことが稀でない。また、BBTなど頻回のインスリン注射の継続は患者のQOLを損ない、治療意欲を低下させることにも繋がりがねない。急速な高齢化に伴い、高齢糖尿病患者も増加しているが、併存疾患や認知症のためにインスリン自己注射の手技習得が困難な場合も多く、また、核家族化に伴い独居のため家人の協力が得られない例も多い。独居患者への訪問看護でのBBT継続は困難であるが、1日1回の基礎インスリン±Weekly GLP-1受容体作動薬であれば導入可能と思われる。

GLP-1はグルコース応答性インスリン分泌を増幅するとともにグルカゴン分泌を抑制し、胃排出を遅らせ食欲を抑制するインクレチンホルモンである^{1)・2)}。これらの生物学的利点からGLP-1受容体作動薬が開発され^{2)・3)}、その後、心血管イベントの抑制や腎保護効果を示すエビデンスが次々と示された^{4)・5)}。DulaglutideはIgG4抗体のFc領域にGLP-1アナログを2分子結合させた融合蛋白で作用時間が長く、本邦では週1回投与が可能な唯一のGLP-1受容体作動薬である。GLP-1本来の作用に加え、週1回注射で良いことから、アドヒアランス改善により良好な血糖降下が可能である⁶⁾。

今回の検討ではBBTへのDulaglutideの追加により平均血糖の低下、血糖変動幅の縮小とともにインスリンの減量が達成され、短期間でインスリン離脱またはstep-down可能となった症例が多く認められた。基礎インスリンとGLP-1受容体作動薬の併用は、BBTと比較しても同等の血糖降下が得られるうえに、体重増加をきたしにくく重症低血糖の発症率が低いな

ど、安全性の観点からも評価されている^{7)・8)}。

本研究では、短期間で想定以上の血糖コントロールの改善とインスリン用量の大幅な減量が確認された。その要因として、今回の検討ではBBT開始後早期の患者が多く、介入前の平均HbA1cも11.1%と高値であった。従って、インスリン治療による糖毒性解除により自然にインスリン必要量が減少する症例が含まれたことや、平行してSGLT-2阻害薬の併用率が高まったこと、さらにDulaglutideはHbA1cがより高値の患者で血糖改善効果が大きいこと⁹⁾、などが関与したと思われる。また、退院後3～6ヶ月にも血糖改善・体重減少が維持されたが、Dulaglutideの体重低下効果はExenatideやAlbiglutideより大きいとの報告もあり¹⁰⁾、今後、さらに症例を増やして検証する必要がある。

対象症例や開始時期を丁寧に選択する必要があるが、BBTへのDulaglutideの併用は、2型糖尿病患者の血糖コントロール・QOLの改善のための有力な選択肢と考えられる。

おわりに

インスリン導入を要する肥満合併・高齢者の2型糖尿病では、インスリン治療による糖毒性解除後早期にGLP-1受容体作動薬を併用することにより、血糖コントロールの改善、インスリン治療のstep-downやQOLの改善など多様な臨床効果が期待できる。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Dogruel H, Balci MK : Development of therapeutic options on type 2 diabetes in years:Glucagon-like peptide-1 receptor agonist's role intreatment;from the past to future. World J Diabetes 2019 ; 10 : 446-53
- 2) Umpierrez GE, Blevins T, Rosenstock J, et al : The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a

- randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study. *Diabetes Obes Metab* 2011 ; 13 : 418-25
- 3) Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al : Monotherapy with the once weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with type 2 diabetes : dose-dependent effects on glycemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med* 2012 ; 29 : 1260- 7
 - 4) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al : Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 311-22
 - 5) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al : Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 ; 394 : 131- 8
 - 6) Giorgino F, Penfornis A, Pechtner V, et al : Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: clinical consequences and strategies for improvement. *Patient Prefer Adherence* 2018 ; 12 : 707-19
 - 7) Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M : Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016 ; 39 : 1318-28
 - 8) Raccach D, Lin J, Wang E, et al : Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications* 2014 ; 28 : 40- 4
 - 9) Yoo JH, Cho YK, Lee J, et al : Clinical efficacy and parameters affecting the response to dulaglutide treatment in patients with type 2 diabetes: A retrospective, real-world data study. *Diabetes Ther* 2019 ; 10 : 1453-63
 - 10) Unni S, Wittbrodt E, Ma J, et al : Comparative effectiveness of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to 6-month glycaemic control and weight outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018 ; 20 : 468-73

Add-on effect of dulaglutide on basal-bolus therapy for the improvement of diurnal variation in plasma glucose levels and acceleration of a step-down regimen involving insulin

Naotsugu MURAKAMI, Ayumi WADA, Makiko KOMATSU, Hiroki INOUE,
Yu IWASAKI, Takeshi KONDO, Yoshiko KANEZAKI, Yasumi SHINTANI

Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

The add-on effect of dulaglutide on basal-bolus insulin therapy was examined in 26 type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control receiving on-going or newly introduced basal-bolus therapy. The following patient characteristics were noted : mean (\pm SD) age, 66 ± 14 years (17 men/9 women) ; body mass index (BMI) , 26.8 ± 4.4 kg/m²; and HbA1c level, $11.1 \pm 2.1\%$. The CPI and urinary CPR excretion level were 1.15 ± 0.80 and 58.0 ± 40.6 μ g/day, respectively, suggesting the preservation of intrinsic insulin secretion. Immediately after dulaglutide add-on, all pre-prandial and bed-time plasma glucose levels improved, and the mean plasma glucose level decreased from 181 ± 41 mg/dl to 148 ± 23 (Day 1) and to 150 ± 26 mg/dl (Day 3) . The total insulin dose decreased from 32 ± 22 U/day to 16 ± 21 U/day (Day 3) . Insulin therapy was withdrawn in 10 patients, and 11 were able to step down to basal-supported oral therapy (BOT) . After leaving the hospital, glycemic improvement was maintained : HbA1c level $11.4 \pm 2.0\%$ (baseline) $\rightarrow 8.4 \pm 1.2\%$ (1 month) $\rightarrow 7.1 \pm 1.2\%$ (3 months) (n=15) . Although it is necessary to select the appropriate cases and to carefully ascertain the timing, the add-on of dulaglutide is a promising option for achieving early improvement of glycemic control and step-down from basal-bolus therapy.

Key words : basal-bolus therapy, dulaglutide, type 2 diabetes mellitus

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 25 : 7-12, 2020
